

TUMOR NEUROENDÓCRINO DE JEJUNO: UM RELATO DE CASO

NEUROENDOCRINE TUMOR OF THE JEJUNUM: A CASE REPORT

Gabriela Calixto Maluf¹
Douglas Mesadri Gewehr¹
Gabriela Rodrigues Salgueiro¹
Ana Cristina Lira Sobral²
Guilherme Cecchetti¹
Júlia Goginski¹
Diogo Francesco Castoldi³

RESUMO

INTRODUÇÃO: Os tumores neuroendócrinos (TNE's) consistem em neoplasias malignas do sistema celular neuroendócrino. Os TNE's de intestino delgado são mais indolentes do que outras malignidades, representando 1,25%. A apresentação clínica varia de acordo com o perfil endócrino e a localização do tumor. **CASO CLÍNICO:** R.L.S., sexo feminino, 84 anos, com quadro de anemia ferropriva há mais de 1 ano, associado a dores abdominais difusas e padrão evacuatório não satisfatório. Tomografia com laudo sugestivo de processo expansivo em intestino delgado. A massa tumoral, retirada a partir de uma enterectomia segmentar de jejuno, diagnosticada como TNE. A paciente evoluiu com mudanças de padrão evacuatório, sem demais queixas. **DISCUSSÃO:** Os TNE's de intestino delgado acometem principalmente íleo distal, contrapondo com o presente caso. Os principais sintomas incluem dores abdominais difusas e sintomas suboclusivos, corroborando com as queixas relatadas pela paciente. A terapia instituída consistiu em uma enterectomia segmentar de jejuno com esvaziamento linfático regional. O laudo anatomopatológico da peça, associado à ausência de metástases nos exames de imagem, determinaram um estadiamento T3N1M0. **CONCLUSÃO:** Apesar da baixa incidência dos TNE's de intestino delgado, sua investigação se torna necessária em pacientes a partir da 6ª década de vida, com sintomas suboclusivos e quadro anêmico crônico.

Descritores: tumor neuroendócrino, neoplasias de jejuno, tumor carcinóide.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Neuroendocrine tumors (NET's) consist of malignant neoplasms of the neuroendocrine cell system. Small bowel NET's are more indolent than other malignancies, accounting for 1.25%. The clinical presentation varies according to the endocrine profile and the location of the tumor. **CASE REPORT:** R.L.S., female, 84 years old, with a history of iron deficiency anemia for more than 1 year, associated with diffuse abdominal pain and unsatisfactory evacuation pattern. Tomography with suggestive report of an expansive process in the small intestine. The tumor mass, withdrawn from a jejunal segmental enterectomy, diagnosed as TNE. The patient evolved with changes in the evacuation pattern, without any further complaints. **DISCUSSION:** Small bowel NETs mainly affect the distal ileum, in contrast to the present case. The main symptoms include diffuse abdominal pain and subocclusive symptoms, corroborating with the complaints reported by the patient. The therapy consisted of a segmental jejunal enterectomy with regional lymphatic drainage. The anatomopathological report of the part, associated to the absence of metastases in the imaging tests, determined a T3N1M0 staging. **CONCLUSION:** Despite the low incidence of small intestinal NET, its investigation is necessary in patients from the 6th decade of life, with subocclusive symptoms and chronic anemia.

Descriptors: carcinoid tumor, jejunal neoplasms, neuroendocrine tumors.

¹ Acadêmico(a) de Medicina da Faculdade Evangélica do Paraná.

² Professora da cadeira de Anatomia Patológica do Curso de Medicina da Faculdade Evangélica do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

³ Residente de Cancerologia Cirúrgica do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, Curitiba, PR, Brasil.

INTRODUÇÃO

Os tumores neuroendócrinos (TNE) ou carcinoides consistem em um espectro de neoplasias malignas do sistema celular neuroendócrino difuso. Esses tumores são caracterizados por sua habilidade de produzir peptídeos responsáveis por causar síndromes hormonais específicas. Em sua maior parte são mais indolentes do que outras neoplasias malignas epiteliais, contudo podem ser agressivos e resistentes ao tratamento.⁽¹⁾

A análise da base de dados da SEER (*Surveillance Epidemiology and End Results*) mostrou um aumento da incidência dos TNE de 1973 (1.09/100.000) para 2004 (5.25/100.000), com uma prevalência estimada em 103.312 casos nos EUA.⁽¹⁾ Em 2004, os TNE representaram 1,25% de todas as neoplasias malignas, enquanto em 1994 essa taxa era de apenas 0,75%.^(2,3)

Os TNE do intestino delgado representam 24,3% de todos os tumores neuroendócrinos, com uma taxa de incidência que varia de 0,28 a 0,8 por 100.000 habitantes.⁽³⁾ Acometem homens e mulheres com igual frequência principalmente entre a sexta e sétima década de vida.⁽¹⁾ A maioria desses tumores ocorrem íleo distal e a sua incidência aumenta de acordo com a proximidade ao ceco.⁽⁴⁾

A apresentação clínica dos TNE varia de acordo com o perfil de produção endócrina e com a localização do tumor, sendo na maior parte dos casos inespecífica. Os principais sintomas incluem dor abdominal intermitente e sintomas suboclusivos. Ainda, a reação desmoplásica, ocasionada pela infiltração mesentérica do tumor, resulta em obstrução intestinal e hidronefrose.⁽⁵⁾

Os TNE de intestino delgado correspondem à maioria dos casos de síndrome carcinoide. Entretanto, essa síndrome, caracterizada por fogachos, rubor facial, diarreia, broncoconstrição e insuficiência cardíaca direita ocorre em apenas 5% dos pacientes, geralmente já em estágios mais avançados da doença.^(5,6)

Devido à sua característica indolente, esses tumores geralmente não são diagnosticados até a cirurgia por obstrução ou perfuração intestinal.⁽⁷⁾ Além disso, nos estágios iniciais, as lesões apresentam de 1 a 2cm de diâmetro, e por esse motivo, dificilmente são detectadas por exames de imagem.⁽⁸⁾

Dentre os exames mais utilizados estão a dosagem de cromogranina A (CgA) e a elevação urinária do ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), produto da degradação da serotonina.⁽⁹⁾ Estudos recentes sugerem que a fosfatase alcalina e a neuroquinina A são melhores preditores de sobrevivência em TNE metastáticos do que a cromogranina A.⁽¹⁰⁾

O estadiamento dos TNE para intestino delgado foi proposto pela *European Neuroendocrine Tumor Society* (ENETS)(Tabela 1).⁽¹¹⁾

The American Journal of Surgery (2008) 196, 896-903			
T - Tumor Primário			
T1	< ou = 2 cm - invade a muscular própria		
T2	< ou = 2 cm - ultrapassa a muscular própria > 2 cm - invade a muscular própria		
T3	> 2 cm - ultrapassa a muscular própria		
N - Linfonodos Regionais			
N0	Ausência de metástases em linfonodos regionais		
N1	Presença de metástases em linfonodos regionais		
M - Metástases a distância			
M0	Ausência de metástases a distância		
M1	Metástases a distância		
	Tumor	Linfonodos	Metástases
EI	T1	N0/N1	M0/M0
EII	T1	--	--
	T2	Qualquer N	M0
EIII	T3	Qualquer N	M0/M1
EIV	Qualquer T	Qualquer N	--

Tabela 1. Estadiamento de tumor neuroendócrino do intestino delgado proposto pelo ENETS.

O tratamento do TNE de intestino delgado consiste na ampla ressecção da lesão com excisão do território de drenagem linfática regional, mesmo para pequenas lesões. Em 20 a 40% dos casos, a lesão é multicêntrica e, desse modo, o exame intra-operatório deve ser meticuloso.⁽⁵⁾

Em casos de tumores metastáticos, as metástases isoladas constituem-se em indicação de cirurgia, para cura ou para citorredução. Já nos casos em que a metástase é irrissecável, indica-se acompanhamento ou, em casos de tumores pouco diferenciados, o paciente é encaminhado para quimioterapia.⁽¹²⁾ A terapia com análogos da somatostatina é considerada a

melhor opção terapêutica para induzir uma resposta bioquímica adequada e para um melhor manejo clínico dos sintomas em pacientes com TNE gastrintestinais.⁽¹³⁾

O prognóstico desses tumores é geralmente desfavorável, uma vez que têm a tendência a propagar-se através dos linfonodos regionais para o fígado.⁽¹²⁾ A sobrevida está estreitamente correlacionada com o estadiamento do tumor: 65% em 5 anos em casos de doença localizada ou regional e 36% nos casos de metástases a distância.^(2,12)

MÉTODOS

A presente pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Sociedade Evangélica Beneficente de Curitiba sob o parecer n. 2.270.573, estando de acordo com a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Ela tem como princípio o compromisso com a privacidade e confidencialidade dos dados utilizados preservando integralmente o anonimato do paciente e seus familiares, impedindo o acesso aos dados por pessoas não autorizadas.

Trata-se de uma avaliação retrospectiva do prontuário de um paciente proveniente do ambulatório de oncologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, diagnosticado com tumor neuroendócrino de jejuno. Os dados dos prontuários, exames de imagem, laudos e amostras anatomopatológicas foram coletados e submetidos a uma análise observacional qualitativa para a descrição do caso.

RELATO DE CASO

R.L.S., mulher de 84 anos e aposentada, foi encaminhada ao serviço de oncologia do Hospital Universitário Evangélico do Paraná (HUEC) devido a uma tomografia com laudo sugestivo de um processo expansivo em intestino delgado. A paciente, tabagista de longa data (há 75 anos), apresenta um histórico pregresso de HAS (hipertensão arterial sistêmica) em uso de losartana e hidroclorotiazida, doença de Alzheimer em uso de memantina e DRGE (doença do refluxo gastroesofágico) em uso de pantoprazol, além de carcinoma basocelular e histórico familiar de câncer de mama.

A paciente apresentava um quadro anemia crônica (1 ano e 2 meses) associado a dores abdominais difusas e padrão evacuatório não satisfatório. Ao exame físico estava em bom estado geral, localizada e orientada em tempo e espaço, corada, hidratada e anictérica. A

paciente apresentava-se com abdome plano, flácido, sem sinais de irritação peritoneal com discreta dor em flanco/fossa ilíaca direita. O hemograma revelou anemia microcítica hipocrômica, com valores de hemácias - $3,26 \text{ mi/mm}^3$; Hb - $6,9 \text{ g/dL}$; Ht - $22,4\%$; VGM - $68,7 \text{ fL}$; HGM - $21,2 \text{ pg}$; CHCM - $30,8\%$. A tomografia (Figura 1) indicou importante espessamento parietal de alça intestinal em flanco e fossa ilíaca direita, associada à densificação da gordura mesentérica e estreitamento luminal, sem sinais de metástases a distância. A colonoscopia mostrou divertículos no cólon sigmoide e hemorroida interna (Figura 2). Ressonância magnética e ecografia de abdome total sem alterações importantes.

Optou-se então por uma intervenção cirúrgica, que consistiu em uma enterectomia segmentar de tumor de jejuno. A peça cirúrgica, descrita como uma massa tumoral vegetante, medindo $5,5 \times 4,5 \text{ cm}$, macroscopicamente infiltrativa até a serosa, foi diagnosticada, através do estudo anatomopatológico (Figura 3), como TNE ulcerado e infiltrativo até a serosa, com extensa área de necrose associada à embolização angiolinfática. A neoplasia apresentava margens livres e a pesquisa de linfonodos revelou múltiplos nódulos infiltrativos e coalescentes.

A paciente evoluiu com alteração de padrão evacuatório e resolução do quadro anêmico, sem demais queixas.

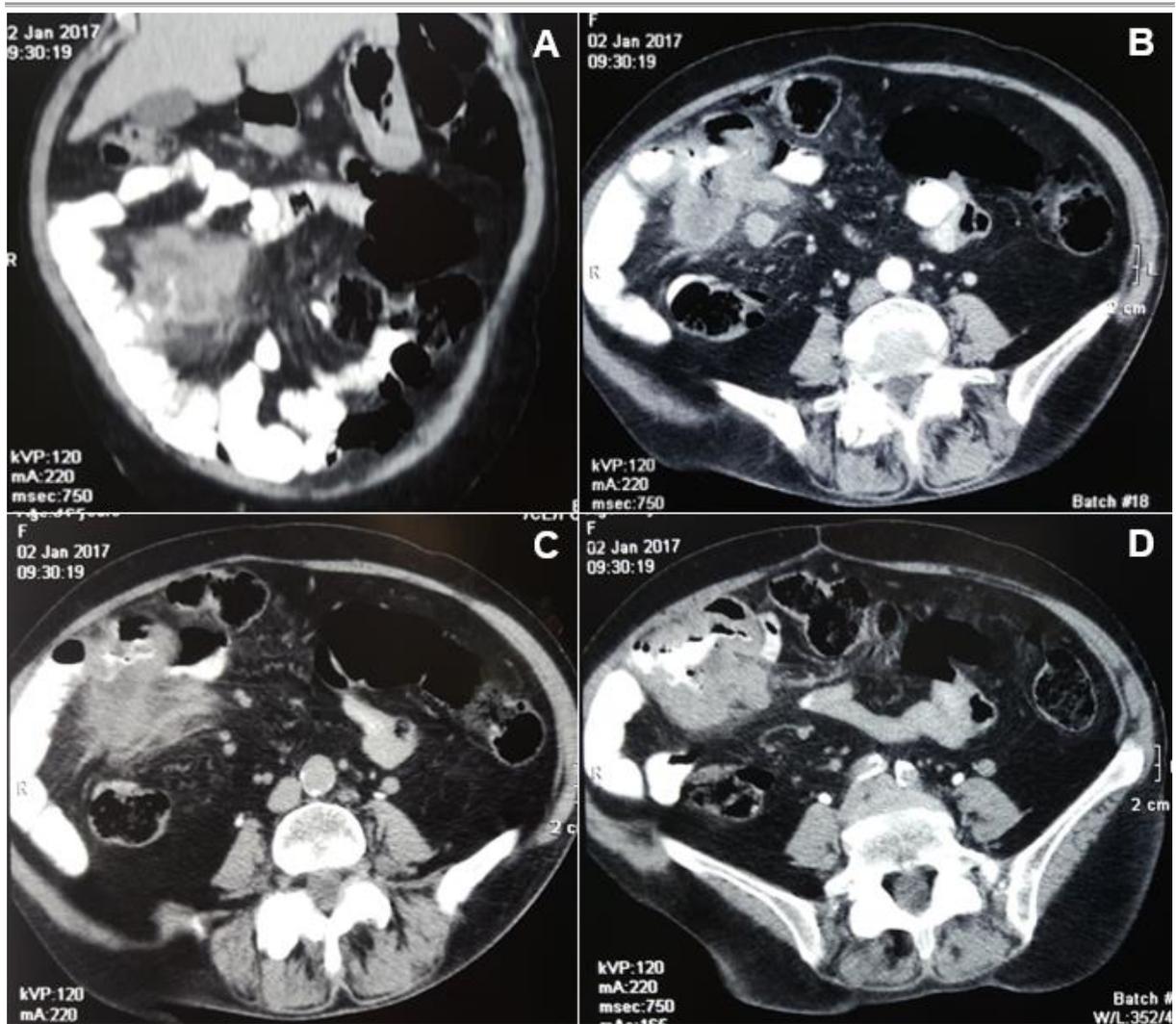


Figura 1. Tomografia de Abdome Total. **A e C.** Densificação da gordura mesentérica e estreitamento luminal. **B e D.** Espessamento parietal da alça intestinal.

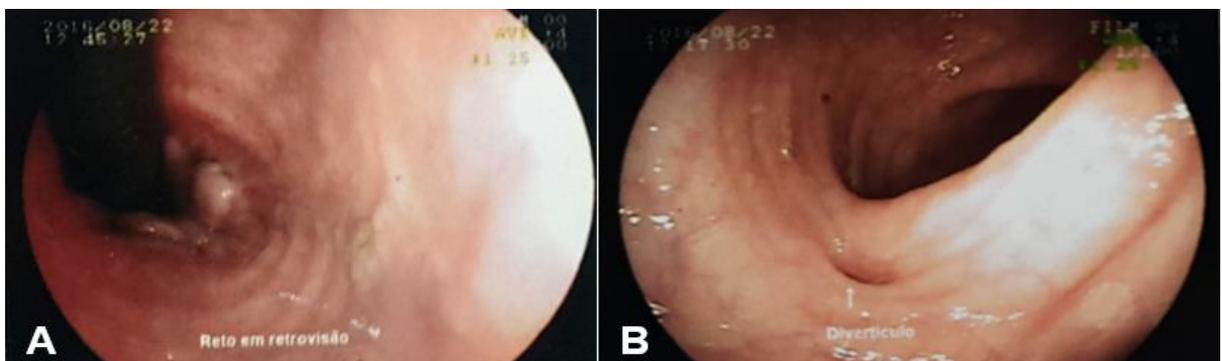


Figura 2. Colonoscopia Retossigmoidea. **A.** Hemorroidas Internas. **B.** Divertículo no cólon sigmoide.

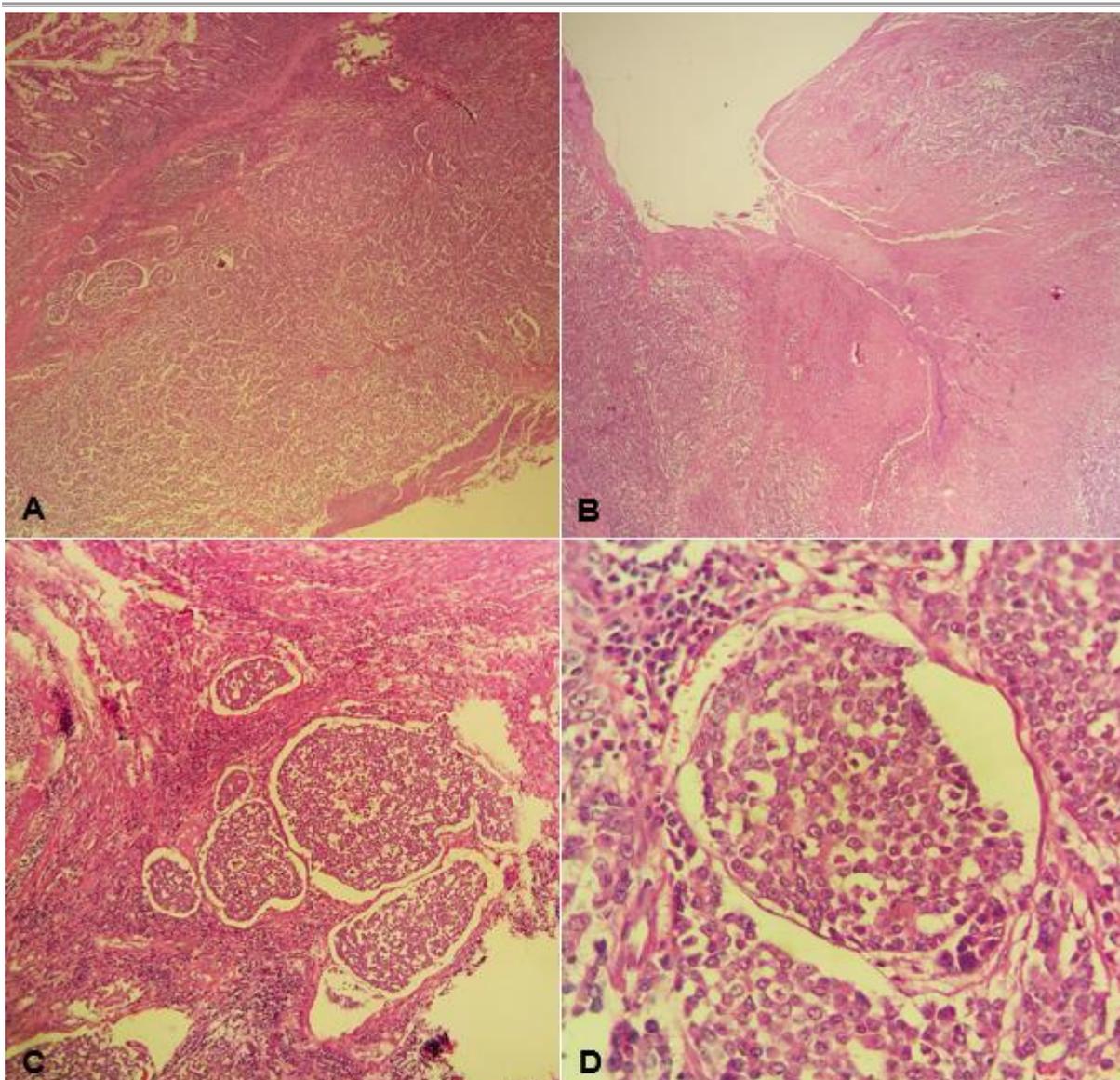


Figura 3. Aspectos microscópicos da neoplasia neuroendócrina. **A.** Aumento 40x, HE. Infiltração neoplásica na submucosa até a serosa. **B.** Aumento 40x, HE. Áreas de necrose tumoral. **C.** Aumento 100x, HE. Blocos neoplásicos em arranjos sólidos. **D.** Aumento 400x, HE. Embolização angiolinfática dos blocos neoplásicos.

DISCUSSÃO

A incidência dos TNE aumenta de acordo com a proximidade ao ceco, sendo mais prevalente em íleo distal ⁽⁴⁾ e, por esse motivo, o caso relatado apresenta-se com incomum na literatura.

Grande parte dos diagnósticos de TNE's de intestino delgado são feitos entre a sexta e sétima década de vida, com uma sobrevida de 65% em 5 anos, na doença localizada ou regional, e de 36%, nos casos de metástases, que ocorrem preferencialmente para o fígado. ^(1,2,12)

Inicialmente, a doença manifesta-se através de câimbras, abdome globoso e diarreia. Ainda, a reação desmoplásica mesentérica pode resultar em obstrução intestinal, ocasionando dores abdominais difusas e sintomas subocclusivos.⁽⁵⁾ Os principais sintomas condizem com o relato apresentado. Além disso, a anemia microcítica hipocrômica de longa data, apresentada pela paciente, pode estar relacionada com um processo ulcerativo hemorrágico ocasionado pelo tumor.

Os exames bioquímicos são essenciais para o diagnóstico, devido à capacidade das células neoplásicas em secretar peptídeos hormonais. Dentre os exames mais utilizados, estão a dosagem de cromogranina A e a elevação urinária do ácido 5-hidroxiindolacético.⁽⁹⁾ Em razão da localização atípica do tumor e do quadro clínico inespecífico tais exames não foram solicitados para o paciente em questão.

Os TNE de intestino delgado correspondem a maioria dos casos de síndrome carcinóide, caracterizada por fogachos, rubor facial, diarreia, broncoconstrição e insuficiência cardíaca direita.^(2,5,7) Contudo, tal quadro não foi observado na paciente, visto que essa síndrome se manifesta nos estágios mais avançados da doença.

O estudo anatomopatológico associado à ausência de metástases nos exames de imagem, determinaram um estadiamento T3N1M0 (EIII), de acordo com o proposto pela *European Neuroendocrine Tumor Society* (Tabela 1 – já mencionada na introdução).⁽¹¹⁾

Embora a paciente não tenha seguido o Fluxograma de conduta para Tumores de Intestino Delgado proposto pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA) com suspeita de TNE (Figura 4), este protocolo é de extrema importância no manejo de pacientes com tumores virgens de tratamento, propondo diagnóstico, estadiamento e conduta.⁽¹²⁾

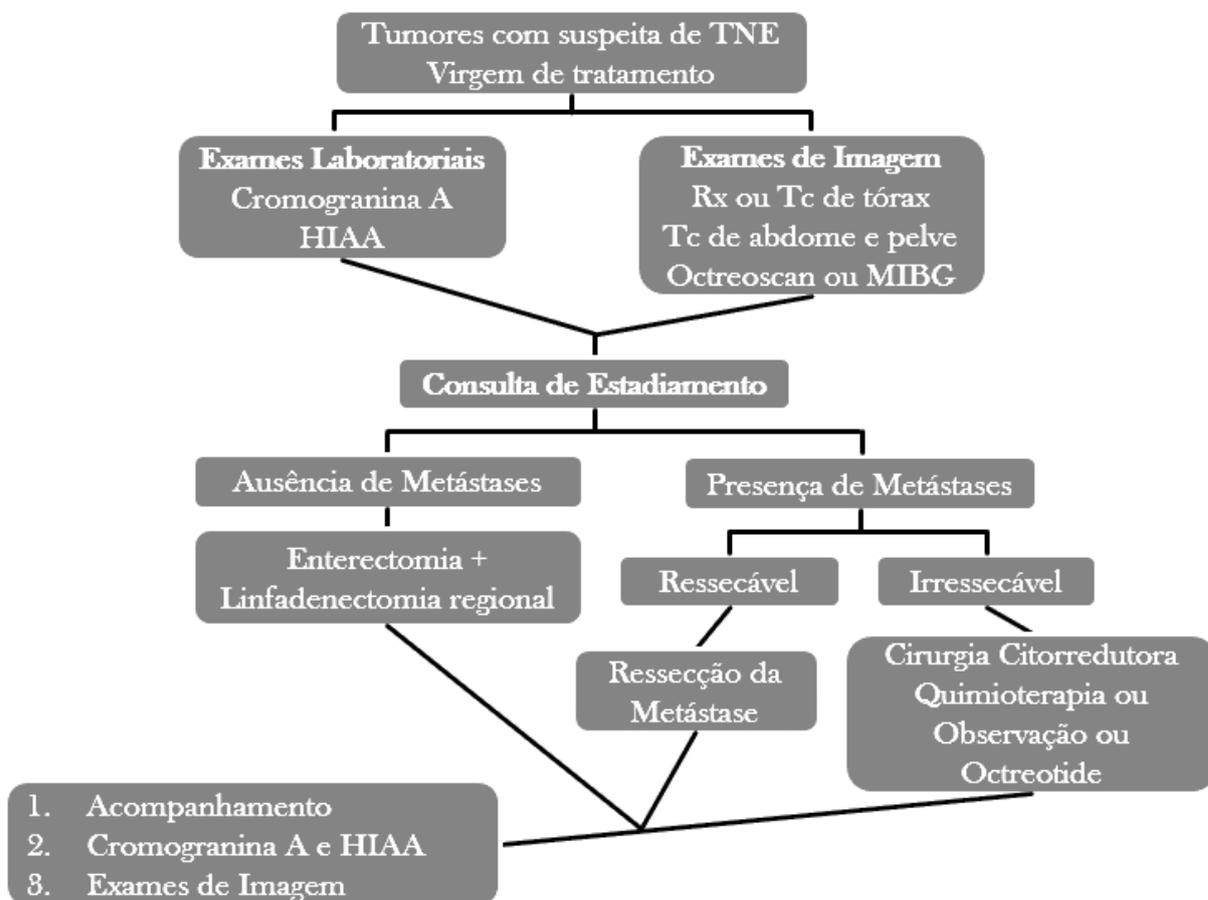


Figura 4. Fluxograma de conduta para Tumores de Intestino Delgado ratados no INCA com suspeita de TNE.

CONCLUSÃO

Os TNE's de intestino delgado devem ser investigados em pacientes acima de 60 anos, que cursam com um quadro clínico de dores abdominais difusas, sintomas suboclusivos e quadro anêmico crônico. Isto porque, apesar da baixa incidência, nos casos metastáticos, a sobrevida é inferior a 40%.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Yao J, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares J et al. One Hundred Years After “Carcinoid”: Epidemiology of and Prognostic Factors for Neuroendocrine Tumors in 35,825 Cases in the United States. *J Clin Oncol.* 2008; 26(18):3063-3072.
2. Modlin I, Lye K, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer.* 2003; 97(4):934-959.

3. US National Cancer Institute. Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) data base, 1973-2004.
4. Waldherr C, Pless M, Maecke H R, Schumacher T, et al. Tumor response and clinical benefit in neuroendocrine tumors after 7.4 GBq 90Y-DOTATOC. *J Nucl Med.* 2002; 43(5): 610-616.
5. Fernandes L, Pucca L, Matos D. Diagnóstico e tratamento de tumores carcinóides do trato digestivo. *Rev Assoc Med Bras.* 2002; 48(1):87-92
6. Modlin I, Latich I, Zikusoka M, Kidd M, Eick G, Chan A. Gastrointestinal Carcinoids: The Evolution of Diagnostic Strategies. *J Clin Gastroenterol.* 2006; 40(7):572-582.
7. Modlin I, Kidd M, Latich I, Zikusoka M, Shapiro M. Current Status of Gastrointestinal Carcinoids. *Gastroenterology.* 2005; 128(6):1717-1751.
8. Stinner B, Kisker O, Zielke A, Rothmund M. Surgical Management for Carcinoid Tumors of Small Bowel, Appendix, Colon, and Rectum. *World J Sur.* 1996; 20(2):183-188.
9. Faiss S, Scherübl H, Riecken E, Wiedenmann B. The Ultimate Biochemical Diagnosis of Neuroendocrine Gastro-Enteropancreatic Tumours. *Digestion.* 1996; 57(1):48-49.
10. Turner G, Johnston B, McCance D, McGinty A, Watson R, Patterson C et al. Circulating markers of prognosis and response to treatment in patients with midgut carcinoid tumours. *Gut.* 2006; 55(11):1586-1591.
11. Landry C, Brock G, Scoggins C, McMasters K, Martin R. A proposed staging system for small bowel carcinoid tumors based on an analysis of 6,380 patients. *Am J Surg.* 2008; 196(6):896-903.
12. Linhares E, Freitas R R, Gonçalves R, Ramos C. Tumores neuroendócrinos do intestino delgado: experiencia do Instituto Nacional de Câncer em 12 anos. *GED Gastroenterol Endosc Dig.* 2011; 30(1):7-12.
13. Åkerström G, Hellman P, Hessman O, Osmak L. Management of midgut carcinoids. *J Surg Oncol.* 2005; 89(3):161-169.